

Zur prognostischen Bedeutung histologischer Kriterien beim malignen Melanom*

TH. HARDMEIER, U. NUSSBAUMER und G. KOTNIK

Hautklinik der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. U. W. SCHNYDER)

Eingegangen am 6. März 1968

The Prognostic Importance of Histological Criteria of Malignant Melanomas

Summary. Comparative histological studies are reported of 64 patients with malignant melanomas treated initially by surgical excision. Twelve patients were reexamined five to thirteen years later, and no metastases were evident. In 52 patients metastases clinically were diagnosed. In 22 of these patients the metastases were verified by pathologic studies. The two groups were compared. Depending on the structure of the tumor a cuboidal cell malignant melanoma (melanocarcinoma) could be differentiated from the fusiform cell malignant melanoma (melanosarcoma). In 15 cases parts of the tumor consisted of both cuboidal cells and fusiform cells, the reason why a mixed type of tumor is listed in the supplement of the nomenclature of the UICC. From the calculations with the "2 × 2 table" no prognostic value can be attributed to the diameter of the tumor, to the depth of its extension, to the tumor polymorphism, or to the stromal reaction. In contrast, tumors with "intense" mitotic activity and with no or only scanty pigment have a poor prognosis. These results are statistically valid. Nothing can be said about the prognosis of intensely pigmented tumors with "weak" mitotic activity, since the number of patients with these tumors who have metastases equal those with the tumors but without metastases.

The results reported in the literature, in part contradictory, are compared with our results. In conclusion, it could be shown that with an analysis of multiple factors and with the use of six histological criteria, which influence unfavorably the prognosis, a more definite prediction in the outcome is made possible. The results are even better when clinical criteria are also taken into account.

Zusammenfassung. Es wird über vergleichende histologische Untersuchungen bei 64 Patienten mit primär operierten malignen Melanomen berichtet. 12 Patienten sind über 5 bis zu 13 Jahren hinweg nachkontrolliert worden, ohne daß Metastasen beobachtet werden konnten. Bei 52 Patienten ist es zu einer klinisch, in 22 Fällen zusätzlich auch pathologisch-anatomisch verifizierten Metastasierung gekommen. Diese beiden Gruppen werden einander gegenübergestellt. Nach dem Bau des Tumors unterscheidet man zwischen epitheloidzelligen bösartigen Melanomen (Melanocarcinomen) und spindelzelligen bösartigen Melanomen (Melanosarkomen). In 15 Fällen waren epitheloid- und spindelzellige Anteile in gleicher Weise vorhanden, weshalb die Abgrenzung eines Mischtyps in Ergänzung der Nomenklatur der UICC angezeigt ist. Dem Tumordurchmesser, der Tiefenausdehnung, der Tumorphormie und der Stromareaktion kommt nach der Berechnung mit der „2 mal 2-Tafel“ keine prognostische Bedeutung zu. Dagegen haben Tumoren mit einer „starken“ mitotischen Aktivität und fehlendem oder nur geringem Pigmentgehalt eine schlechte Prognose. Diese Ergebnisse sind statistisch gesichert. Bei Tumoren mit „schwacher“ mitotischer Aktivität und starker Pigmentierung kann nichts über die Prognose ausgesagt werden, da hier bisher metastasenfremde Fälle und Patienten mit Metastasen gleich häufig vertreten sind. Die in der Literatur mitgeteilten, sich teils widersprechenden Resultate werden mit den eigenen Ergebnissen verglichen. Abschließend wird gezeigt, daß mit einer Mehrfaktorenanalyse unter Einbeziehung von sechs histologischen Kriterien, die die Prognose sicher oder wahrscheinlich ungünstig beeinflussen, verbindlichere Aussagen möglich sind. Noch besser sind die Ergebnisse, wenn zusätzlich noch klinische Kriterien miteinbezogen werden.

* Diese Arbeit wurde mit Unterstützung der Strebelstiftung Mannheim durchgeführt.

Histologisch kann nach der Illustrierten Tumor-Nomenklatur der UICC zwischen *epitheloidzelligen bösartigen Melanomen* (Melanocarcinomen) und *spindelzelligen bösartigen Melanomen* (Melanosarkomen) unterschieden werden. Auf die notwendige oder zumindest berechnigte Abgrenzung eines *Mischtypes* soll später eingegangen werden. Es wird heute allgemein angenommen, daß das maligne Melanom auf drei verschiedene Arten entstehen kann, nämlich aus einem Pigmentnaevus, aus einer Präcancerose oder aus normaler Haut (= „*mélanome d'emblée*“ von DUBREUILH). Maligne Melanome, die aus einem Pigmentnaevus entstehen, sollen sich bösartiger verhalten als Tumoren, die auf einer melanotischen Präcancerose entstanden sind. Besonders bösartig sollen die „*mélanomes d'emblée*“ sein. Allerdings beruht diese Unterscheidung verschiedener Melanomformen häufig allein auf den Angaben des Patienten. Es wäre wünschenswert, auf Grund objektiver Kriterien etwas über das Verhalten des Tumors und damit die Prognose aussagen zu können. Die Bedeutung der histologischen Untersuchung für die Beurteilung der Prognose des malignen Melanomes beim Erwachsenen wird verschiedenartig beurteilt. Eine erste Gruppe von Autoren berücksichtigt verschiedene Faktoren, denen teils eine prognostische Bedeutung zukommt, teils nicht (ALLEN und SPITZ, 1953; ANDRADE, 1966; BOLGERT und LE SOURD, 1966; BUREAU u. Mitarb., 1966; DELACRÉTAZ und JAEGER, 1960; LANE u. Mitarb., 1958; MIESCHER, 1933; STORCK, im Druck). Eine zweite Autorengruppe weist lediglich auf Faktoren hin, denen keine prognostische Bedeutung zukommt (KORTING u. Mitarb., 1967; MATNER, 1967; MEYER, 1966). Eine dritte Gruppe von Autoren schließlich behandelt nur histologische Kriterien, die für die Prognose eine Rolle spielen (GRAETZ und KLEEMANN, 1967; LACOUR u. Mitarb., 1966; LONGHIN u. Mitarb., 1966; SCHERER, 1959; SCHREUS, 1962). Da sich überdies die Ansichten verschiedener Autoren widersprechen, darf man wohl sagen, daß das Problem der Bedeutung der histologischen Untersuchung für die Prognosestellung beim malignen Melanom nicht gelöst ist. Wir haben daher den Versuch unternommen, diese Frage am eigenen Patientengut zu überprüfen.

Eigene Untersuchungen

Von insgesamt 175 Patienten mit einem malignen Melanom, die in den Jahren 1945—1963 in unserer Klinik untersucht und behandelt wurden, erfüllen 64 die für diese Untersuchung aufgestellten Forderungen. Es wurden nur Fälle berücksichtigt, bei denen der Tumor primär operativ entfernt worden ist und bei denen die weitere Nachkontrolle in der Folge über mindestens 5 Jahre ohne Metastasierung oder aber bis zum Auftreten von Metastasen erfolgen konnte. Damit fallen die früher fast ausschließlich bestrahlten Melanomfälle weg. Auch auf die vor der Operation bestrahlten Fälle wurde verzichtet, da hier das röntgengeschädigte Gewebe oft keine eindeutige histologische Diagnose mehr erlaubt. Von den 64 Patienten mit einem malignen Melanom sind 12 bisher metastasenfrem geblieben und während 5—13 Jahren nachkontrolliert worden. Diese Gruppe umfaßt 6 Frauen und 6 Männer. Unter den 52 Fällen mit Metastasen finden sich 36 Frauen und 16 Männer. Bei insgesamt 22 Fällen sind Metastasen in den regionären Lymphknoten auch histologisch gesichert worden. Bei den übrigen 30 Patienten sind die Metastasen nur klinisch diagnostiziert worden, bei 13 Fällen bereits anlässlich der ersten Untersuchung. In den übrigen 39 Fällen sind Metastasen 5 Monate bis 4 Jahre nach der Operation des Primärtumors aufgetreten. Speziell sollen 5 Patienten mit Hautmetastasen und 2 mit Fernmetastasen erwähnt werden. Von den insgesamt 64 Fällen wurden die vorliegenden histologischen Routineschnitte von den 3 Untersuchern *unabhängig* voneinander und *ohne Kenntnis der klinischen Befunde* durchgesehen.

Besprechung der Ergebnisse und Vergleich mit der Literatur

Anhand der Messung des größten *Durchmessers* unterscheiden wir zwischen „kleinen“ und „großen“ malignen Melanomen, d. h. zwischen Tumoren mit einem Durchmesser unter bzw. über 2 cm. Diese Maße sind aus den Krankengeschichten entnommen und anhand der klinischen Photographien und auch der histologischen Schnitte überprüft worden. Die Verteilung der bisher metastasenfrem gebliebenen Patienten und der Fälle mit Metastasen auf die beiden Gruppen ergibt die folgenden Verhältnisse:

Tabelle 1

	Bisher metastasenfreie Fälle	Fälle mit Metastasen
„Kleine“ maligne Melanome	9 = 20%	35 = 80%
„Große“ maligne Melanome	3 = 15%	17 = 85%

Ein wesentlicher Unterschied in der Verteilung besteht somit nicht, was auch statistisch belegt werden kann. Mit der „2 mal 2-Tafel“ ergibt sich $\chi^2 = 0,27$ und $P > 0,5$. Der Größe des Tumors kommt somit in unserem Material bei Unterscheidung zwischen Tumoren mit einem Durchmesser unter bzw. über 2 cm keine signifikante prognostische Bedeutung zu. Dieser Ansicht sind auch DELACRÉTAZ und JAEGER (1960) sowie MATNER (1967). Dagegen haben nach ALLEN und SPITZ (1953) maligne Melanome mit einer Ausdehnung über 2 cm selbst bei nur oberflächlichem Wachstum oft eine schlechte Prognose. Der Tumordurchmesser ist demnach für diese Autoren nicht ganz ohne Bedeutung. Für eine bessere Heilungstendenz und damit eine günstigere Prognose bei „kleinen“ malignen Melanomen spricht sich die Mehrzahl der Autoren aus (LACOUR u. Mitarb., 1966; LANE u. Mitarb., 1958; MIESCHER, 1933; STORCK, im Druck).

In Zusammenhang mit der oberflächlichen Ausdehnung des malignen Melanoms muß die Bedeutung der *Tiefenausdehnung* besprochen werden. Wir unterscheiden zwischen Tumoren mit „oberflächlicher“ und „tiefer“ Ausdehnung. Als „oberflächlich“ bezeichnen wir maligne Melanome, die nicht wesentlich über den Papillarkörper hinausgehen. „Tiefe“ maligne Melanome infiltrieren dagegen das Corium bis mindestens auf Höhe der Knäuelteile der ekkrinen Schweißdrüsen. Wir schließen uns damit der Unterteilung von ANDRADE (1966) an. Dabei ergeben sich die folgenden Verhältnisse:

Tabelle 2

	Bisher metastasenfreie Fälle	Fälle mit Metastasen
„Oberflächliche“ maligne Melanome	6 = 23%	20 = 77%
„Tiefe“ maligne Melanome	6 = 15,5%	32 = 84,5%

Mit der „2 mal 2-Tafel“ ergibt sich $\chi^2 = 0,51$ und $P > 0,5$. Ein signifikanter Unterschied im Verhalten der bisher metastasenfrei gebliebenen Patienten und der Fälle mit Metastasen kann somit nicht gefunden werden. Der Tiefenausdehnung der malignen Melanome kommt in unserem Material keine signifikante prognostische Bedeutung zu. Zu einem gleichartigen Ergebnis kommen BUREAU u. Mitarb. (1966) an ihrem 43 Fälle umfassenden Untersuchungsgut. Dennoch möchten wir uns in diesem Punkt der Mehrzahl der Autoren anschließen, die der Tiefenausdehnung des malignen Melanomes eine prognostische Bedeutung zuordnen (ALLEN und SPITZ, 1953; ANDRADE, 1966; LANE u. Mitarb., 1958; LONGHIN u. Mitarb., 1966). Es ist sicher auch wichtig, daß die Tumorausdehnung nach der Tiefe zu mit dem Oberflächenwachstum in Beziehung gesetzt wird, wie dies vor allem ALLEN und SPITZ (1953), ANDRADE (1966) sowie LANE u. Mitarb. (1958) tun. Ein noch weitergehender Schritt in dieser Richtung ist die unten noch zu besprechende Mehrfaktorenanalyse.

Bei der Unterscheidung zwischen *epitheloidzelligen bösartigen Melanomen* (*Melanocarcinomen*) und *spindelzelligen bösartigen Melanomen* (*Melanosarkomen*) nach der Illustrierten Tumor-Nomenklatur der UICC ergeben sich die folgenden Verhältnisse:

Tabelle 3

	Bisher metastasenfreie Fälle	Fälle mit Metastasen
Epitheloidzellige bösartige Melanome	9 = 17,5%	42 = 82,5%
Spindelzellige bösartige Melanome	3 = 28%	8 = 72%

Mit der „2 mal 2-Tafel“ ergibt sich ein $\chi^2 = 0,54$ und $P > 0,5$. Ob histologisch ein Melanocarcinom oder ein Melanosarkom vorliegt, ist demnach bei Berücksichtigung der Metastasierungstendenz ohne signifikante prognostische Bedeutung. In knapp $\frac{1}{4}$ unserer Fälle war jedoch der Tumor teils epitheloid-, teils spindelzellig. Derartige Tumoren wurden früher als *Mischformen oder Typ III* des malignen Melanomes bezeichnet. Diese über die Nomenklatur der UICC hinausgehende Unterteilung der malignen Melanome erscheint uns auf Grund der eigenen Untersuchungen berechtigt zu sein. Von einem Mischtyp sprechen wir nur, wenn epitheloid- und spindelzellige Anteile in ungefähr gleichem Ausmaß vorhanden sind. Diese Gruppe umfaßt dabei 15 der insgesamt 64 untersuchten Fälle. Die Verhältnisse sind die folgenden:

Tabelle 4

	Bisher metastasenfreie Fälle	Fälle mit Metastasen
Epitheloidzellige maligne Melanome	2 = 33,3%	4 = 66,7%
Spindelzellige maligne Melanome	9 = 21,0%	34 = 79,0%
Mischtyp des malignen Melanoms	1 = 6,6%	14 = 93,4%

Der prozentuale Anteil der metastasierenden Fälle nimmt von den epitheloidzelligen über die spindelzelligen malignen Melanome zum Mischtyp sukzessive zu, bei den bisher metastasenfreien Fällen entsprechend ab. Diese deutliche Zunahme

der Malignität gegen die Mischform hin läßt sich statistisch jedoch nicht belegen, da bei einem $\chi^2 = 2,41$ $P > 0,1$ ist. Nach LONGHIN u. Mitarb. (1966) ist die Prognose ähnlich wie bei unserem Material bei Melanosarkomen und bei Mischformen schlechter als bei Melanocarcinomen. DELACRÉTAZ und JAEGER (1960) halten maligne Melanome mit fasciculärer Struktur und spindelförmigen Zellen für weniger maligne als Tumoren mit einer alveolären Struktur und sphärischen Zellen. Dazwischen stehen die Mischformen. Dieser Ansicht sind auch BUREAU u. Mitarb. (1966). Andere Autoren schließlich, unter ihnen ALLEN und SPITZ (1953) sowie MIESCHER (1933), lehnen jede Beziehung zwischen Tumortyp und Prognose beim malignen Melanom ab.

Als *Tumorphormorphie* bezeichnen wir die Summe der Zell- und Kernpolymorphie. Die Bewertung der Zell- und Kernformen bzw. -größe, des Chromatingehaltes der Kerne sowie der Anzahl und Größe der Nucleolen erfolgte in rein subjektiver Weise durch die Werte -/+/+/+/+/+. Dabei bedeutet - eine regelmäßige, von der Norm nicht wesentlich abweichende Struktur. Mit + wird eine geringe, mit ++ eine mittelstarke und mit +++ eine sehr auffallende Abweichung der Struktur von der Norm sowie die Varietät der Befunde an verschiedenen Stellen in jedem Fall bezeichnet. Nach unseren Resultaten, die in gleicher Weise wie oben erzielt wurden, kommt der Tumorphormorphie beim malignen Melanom keine signifikante prognostische Bedeutung zu. Damit schließen wir uns der Mehrzahl der Autoren an (ANDRADE, 1966; LANE u. Mitarb., 1958; MIESCHER, 1933). Was den Einzelfall betrifft, sind auch ALLEN und SPITZ (1953) dieser Ansicht, obschon sie am Kollektiv eine höhere Pleomorphie bei malignen Melanomen mit tödlichem Verlauf finden konnten. Auch BOLGERT und LE SOURD (1966) halten auf Grund ihrer Untersuchungen an 91 Fällen das Auftreten eines „polymorphisme anarchique“ als prognostisch ungünstiges Zeichen. SCHERER (1959) weist auf eine günstigere Prognose beim malignen Melanom mit einheitlicher Kerngröße hin.

Einen *signifikanten Unterschied* ergaben in unserem Material *das Verhalten der mitotischen Aktivität und des Melaningehaltes* der malignen Melanome bei Unterscheidung zwischen bisher metastasenfrem gebliebenen Patienten und Fällen mit Metastasen. Die *Zahl der Mitosen* wurde durch Auszählung von jeweils mindestens zehn Blickfeldern pro Untersucher ermittelt (Zeiss-Standard-Mikroskop RA mit C-8fach Ocularen und Objektiv 40/0,65). Es wurde dabei auf die Durchsicht verschiedener Tumorabschnitte geachtet, um einen „repräsentativen Querschnitt“ zu erhalten. Bei 0—1 Mitose pro Blickfeld sprechen wir von einer „schwachen“ mitotischen Aktivität. Eine „starke“ mitotische Aktivität liegt vor, wenn durchschnittlich mehr als eine Mitose pro Blickfeld gefunden werden kann. Dabei ergeben sich die folgenden Verhältnisse:

Tabelle 5

	Bisher metastasenfreie Fälle	Fälle mit Metastasen
Maligne Melanome mit „schwacher“ mitotischer Aktivität	12 = 30%	28 = 70%
Maligne Melanome mit „starker“ mitotischer Aktivität	0	24 = 100%

Mit der „2 mal 2-Tafel“ ergibt sich $\chi^2 = 8,862$ und $P = 0,0029$. Maligne Melanome mit „starker“ mitotischer Aktivität haben im Kollektiv somit eine signifikant höhere Metastasierungstendenz und damit eine schlechtere Prognose als Tumoren mit „schwacher“ mitotischer Aktivität, bei denen die Prognose gut oder schlecht sein kann. Diese Gruppe ist nicht einheitlich, sind in ihr doch, wie aus der tabellarischen Darstellung unserer Zahlenwerte zu entnehmen ist, bisher metastasenfrem gebliebene Patienten und Fälle mit Metastasen enthalten. Daraus kann geschlossen werden, daß offenbar auch sich bösartiger verhaltende maligne Melanome Phasen mit relativ geringer oder fast fehlender mitotischer Aktivität haben. BOLGERT und LE SOURD (1966) messen der Häufigkeit der Mitosen ebenfalls eine prognostische Bedeutung zu. Leider ist nicht angegeben, auf welche Kriterien sich die Begriffe häufige („fréquentes“) und seltene („rares“) Mitosen stützen. Nach ALLEN und SPITZ (1953) können im Kollektiv bei oberflächlich wachsenden malignen Melanomen weniger Mitosen als bei nach der Tiefe zu infiltrierenden Tumoren gefunden werden. Im Einzelfall messen diese Autoren aber auch der Mitosenzahl keine prognostische Bedeutung zu.

Bei der Beurteilung des *Melaningehaltes* wurde auf den Gehalt und die Verteilung des Pigmentes geachtet, was wiederum mit den Werten $-/+ / +/+ / +/+ / +/+$ erfaßt wurde. Mit $-$ wurde das vollständige Fehlen von Pigment, mit $+$ das Auftreten einzelner Granula in einer kleinen Zahl von Zellen und mit $+++$ mit zahlreichen Granula vollgepfropfte Zellen, die das Bild in weiten Abschnitten beherrschen, bezeichnet. In den zuletzt erwähnten Fällen ist häufig die Beurteilung der Zellkerne erschwert. Von „schwach“ pigmentierten malignen Melanomen sprechen wir bei einem Pigmentgehalt bis $+$. Bei Werten von $++$ und $+++$ ist der Tumor „stark“ pigmentiert. Für den Melaningehalt scheint ein ganz ähnliches Prinzip wie für die mitotische Aktivität zu gelten, findet man doch die folgenden Verhältnisse:

Tabelle 6

	Bisher metastasenfreie Fälle	Fälle mit Metastasen
„Schwach“ pigmentierte maligne Melanome	0	16 = 100%
„Stark“ pigmentierte maligne Melanome	12 = 25%	36 = 75%

Mit der „2 mal 2-Tafel“ ergibt sich $\chi^2 = 4,923$ und $P < 0,05$. Bei amelanotischen oder nur schwach pigmentierten malignen Melanomen ist demnach auch statistisch gesehen mit einer höheren Metastasierungstendenz und damit mit einer ungünstigeren Prognose zu rechnen. Eine intensive Pigmentierung ist umgekehrt aber kein unbedingt prognostisch günstiges Zeichen, finden sich doch in dieser Gruppe neben bisher metastasenfrem gebliebenen Fällen auch Patienten mit Metastasen. Amelanotische Melanome werden allgemein als bösartigere Tumorform angesehen. Entsprechend sind nach MIESCHER (1933) pigmentierte maligne Melanome höher differenziert und damit weniger bösartig. GRAETZ und KLEEMANN (1967) fanden bei 25 Patienten mit pigmentlosen malignen Melanomen eine durchschnittliche Überlebensdauer von 6,7 Monaten, bei 70 Fällen mit pigmentierten Tumoren aber von 9 Monaten. LONGHIN u. Mitarb. (1966) unterscheiden auf Grund leider nicht weiter erörterter Kriterien zwischen intensiv, mäßig und schwach

pigmentierten malignen Melanomen. Auch nach dieser Untersuchung haben Patienten mit schwach oder nicht pigmentierten malignen Melanomen die schlechteste Prognose. DUPERRAT (1966) stellt die prognostische Bedeutung des Pigmentierungsgrades beim malignen Melanom der Haut in Frage. Dieser Ansicht sind auch verschiedene andere Autoren (BOLGERT und LE SOURD, 1966; BUREAU u. Mitarb., 1966; LANE u. Mitarb., 1958; MEYER, 1966; STORCK, im Druck).

Das Ausmaß der *Stromareaktion* wurde wiederum mit den Werten $-/+ / +/+ / +++$ erfaßt. Es wurde dabei auf das Ausmaß der Gefäßproliferation und der entzündlichen Infiltrate an den Tumorrändern und an der Tumorbasis geachtet. Dabei wird mit $-$ das vollständige Fehlen einer Reaktion bezeichnet, während bei $+++$ eine massive, alle Abschnitte des Tumors umfassende Reaktion vorliegt. Bei Werten von $-$ und $+$ sprechen wir von einer „schwachen“, bei höheren Werten von einer „starken“ Stromareaktion. Es ergeben sich die folgenden Verhältnisse:

Tabelle 7

	Bisher metastasenfreie Fälle	Fälle mit Metastasen
„Schwache“ Stromareaktion	6 = 15%	35 = 85%
„Starke“ Stromareaktion	6 = 26%	17 = 74%

Mit der „2 mal 2-Tafel“ ergibt sich ein $\chi^2 = 1,268$ und $P > 0,5$. Eine prognostische Aussage ist auch beim Auffinden einer ungewöhnlich starken oder fehlenden Stromareaktion beim malignen Melanom nicht möglich. Dieses Ergebnis findet sich in der Literatur bestätigt (ANDRADE, 1966; LANE u. Mitarb., 1958). KORTING u. Mitarb. (1967) sind ebenfalls dieser Auffassung. Sie weisen noch speziell auf das Auftreten einer stärkeren Stromareaktion bei exulcerierten Tumoren, nach Röntgenbestrahlung und bei Veränderungen im Sinne einer melanotischen Präcancerose hin. In ihrem Untersuchungsgut sind unter 49 primären malignen Melanomen Fälle mit stark ausgeprägter und solche mit fehlender Stromareaktion gleich häufig vertreten.

Bei der histologischen Untersuchung unserer 64 Fälle wurde auch auf das Vorliegen *präcanceröser Veränderungen*, das Auftreten von *Exulcerationen* und davon unabhängigen *Tumornekrosen* geachtet, ohne daß dabei signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden werden konnten (NUSSBAUMER, 1967). Auch die Auswertung *klinischer Angaben*, wie des Alters und des Geschlechtes der Patienten, der Lokalisation der Tumoren und der Dauer der Anamnese, ergab ebenfalls keine signifikante prognostische Hinweise.

Mehrfaktorenanalyse und Schlußbesprechung

Die Prognosestellung beim malignen Melanom ist ein schwieriges Problem, das bis heute nicht gelöst ist. Sicher läßt sich die Prognose nicht auf einzelne Faktoren allein abstützen, da absolut verbindliche Einzelkriterien bis heute nicht bekannt sind. Daher dürfen wir auch unseren signifikanten Ergebnissen bei der mitotischen Aktivität und dem Pigmentgehalt keine zu hohe Bedeutung

zumessen. Besonders auch darum, weil Aussagen jeweils nur nach der einen Seite zu möglich sind. Bei hoher mitotischer Aktivität und bei geringer oder fehlender Pigmentierung muß mit einer schlechten Prognose gerechnet werden. Bei einer niedrigen mitotischen Aktivität und bei einem hohen Pigmentgehalt der malignen Melanome ist dagegen keine prognostische Aussage möglich. Da bei weiteren Faktoren eine mögliche prognostische Bedeutung immerhin vermutet werden kann, sind wir dem Problem aber doch weiter nachgegangen und haben die Möglichkeit einer Mehrfaktorenanalyse geprüft in der Annahme, daß sich dabei vorher nicht signifikante Unterschiede „potenzieren“ könnten¹.

Derartige Versuche sind nicht neu. ALLEN und SPITZ (1953) haben in ihrer Analyse des malignen Melanoms abschließend den Hinweis gegeben, daß eine Frau mit einem malignen Melanom unter 2 cm Durchmesser, das nicht exulceriert ist, eine geringe Pleomorphie und nur wenige Mitosen zeigt, eine bessere Prognose hat als ein Mann mit einem großen exulcerierten anaplastischen Tumor. Auch SCHREUS (1962) grenzt auf Grund zwölf klinischer und histologischer Kriterien vom globalveolären bösartigen Melanomtyp eine besonders bösartige als Melanoblastom bezeichnete Form ab. Diese zeichnet sich vor allem durch das Vorliegen zahlreicher Mitosen, einen ungeordneten Bau, wechselnden Pigmentgehalt und einen rasch zur Kachexie führenden Verlauf aus. Es besteht somit eine gewisse Übereinstimmung mit unseren Fällen mit Metastasen. Allerdings klammert SCHREUS (1962) in seiner Untersuchung die sarkomatösen Melanome vom fasciculären Typ aus. Anhand der Untersuchung von 120 Fällen mit malignen Melanomen im Stadium I fand STORCK (im Druck) die kleinste Überlebensquote bei Männern, bei Tumoren mit einem Durchmesser über 2 cm sowie bei am Stamm und in der Anogenitalgegend lokalisierten malignen Melanomen. Auf der anderen Seite haben maligne Melanome bei Frauen, Tumoren mit einem Durchmesser unter 2 cm und einer Lokalisation am Kopf, Hals oder den Extremitäten sowie Fälle, die sich aus einer melanotischen Präcanerose entwickelt haben, eine bessere Prognose.

Wir selbst haben sechs histologische Kriterien ausgewählt, welche die Prognose möglicherweise ungünstig beeinflussen. Es sind dies *maligne Melanome vom Mischtyp*, die sich mindestens *bis zu den Knäuelteilen der ekkrinen Schweißdrüsen* hinunter ausdehnen, die eine *ausgeprägte Zell- und Kernpolymorphie*, *zahlreiche Mitosen*, einen *geringen Pigmentgehalt* und eine *starke Stromareaktion* aufweisen. Tabellarisch läßt sich folgendes Ergebnis erzielen (Abb. 1).

Um vergleichbare Zahlen zu erhalten, wurden die jeweiligen Werte für die bisher metastasenfreien Fälle denjenigen der Fälle mit Metastasen durch prozentuale Umrechnung „angeglichen“. Man findet dabei bei den bisher metastasenfri gebliebenen Fällen 0—3, bei den Fällen mit Metastasen 0—6 „erfüllte“ Kriterien. Der Schwerpunkt liegt bei der ersten Gruppe eindeutig links, bei der zweiten Gruppe rechts. Der „kritische Punkt“ liegt zwischen 3—4 Kriterien, d. h. von dieser Stelle an ist die Prognose in unserem Material mit Sicherheit schlecht. Unter diesem Grenzwert kann sie — wiederum den Ergebnissen bei den beiden signifikanten Einzelfaktoren vergleichbar — besser oder schlechter sein. Noch überzeugender wird das graphische Bild, wenn die erwähnten sechs histologischen Kriterien durch zwei *klinische Angaben*, nämlich *Geschlecht des Patienten*, *Dauer der Anamnese* sowie den *Durchmesser des Tumors*, ergänzt werden. Als ungünstig für den weiteren Verlauf wurden dabei weibliches Geschlecht, eine Anamnese über 6 Monate und ein Tumordurchmesser über 2 cm erachtet. Bei gleicher Auswertungstechnik wie bei Abb. 1 erhält man folgendes Ergebnis (Abb. 2).

¹ Für die statistischen Berechnungen und die Beratung bei diesen Fragen danken wir Herrn Dipl.-Math. J. KRÜGER vom Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität Heidelberg auch an dieser Stelle bestens.

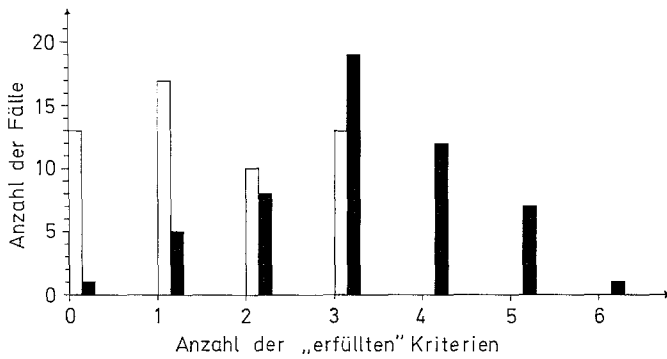


Abb. 1. Mehrfaktorenanalyse unter Einbeziehung sechs histologischer Kriterien (s. Text). Schwerpunkt der Fälle mit Metastasen rechts (■), der bisher metastasenfrei gebliebenen Patienten links (□). Kritischer Punkt bei vier Kriterien

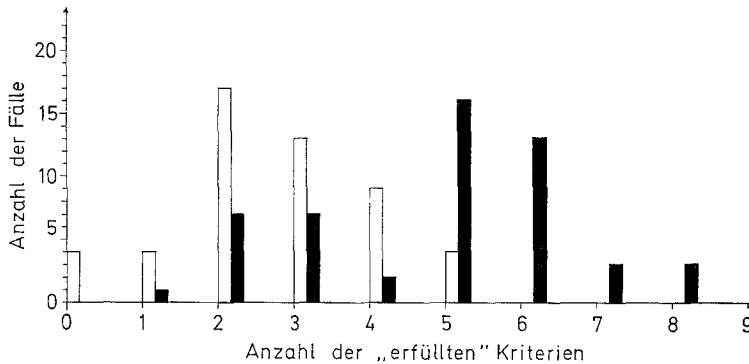


Abb. 2. Mehrfaktorenanalyse. Gegenüber Abb. 1 sind hier noch weibliches Geschlecht der Patienten, eine Dauer der Anamnese über 6 Monate und ein Tumordurchmesser über 2 cm als ungünstige Kriterien verwertet worden. Schwerpunkt der Fälle mit Metastasen rechts (■), der bisher metastasenfreien Patienten links (□). Kritischer Punkt bei sechs Kriterien

Die bisher metastasenfrei gebliebenen Fälle „erfüllen“ jeweils 0—5 von insgesamt 9 Kriterien, die Fälle mit Metastasen aber 1—8 Kriterien. Der Schwerpunkt liegt wiederum links bzw. rechts, der „kritische Punkt“ zwischen 5—6 Kriterien. Darüber ist die Prognose in unserem Material sicher schlecht, darunter wird sie mit abnehmender Zahl an „erfüllten“ Kriterien zunehmend besser.

Dieser Versuch einer Mehrfaktorenanalyse scheint uns einer weiteren Prüfung Wert zu sein. Selbstverständlich gilt auch hier der Einwand, daß über 5 Jahre metastasenfrei gebliebene Fälle nicht als geheilt bezeichnet werden dürfen. MATNER (1967) hat die Fälle mit Spätmetastasierung bzw. prolongiertem Verlauf aus der Literatur zusammengestellt und durch sieben eigene Beobachtungen ergänzt. Er unterscheidet dabei zwischen malignen Melanomen mit einem relativ kurzen Verlauf von wenigen Monaten einerseits und einem längeren von mehreren Jahren andererseits. Eine Abhängigkeit dieses unterschiedlichen Verlaufes von Alter und Geschlecht der Patienten, Entstehung, Sitz, Größe und mechanische Irritation des Tumors sowie von den verschiedenen angewandten Behandlungsformen konnte er nicht feststellen.

Literatur

- ALLEN, A. C., and S. SPITZ: Malignant melanoma. A clinico-pathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer* (Philad.) **6**, 1—45 (1953).
- ANDRADE, R.: Le mélanome malin. Y a-t-il une corrélation entre les caractères histologiques et le pronostic. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* **73**, 647—660 (1966).
- BOLGERT, M., et M. LE SOURD: A propos de 91 naeco-carcinomes traités depuis 1947. Considérations sur la thérapeutique et le pronostic histologique. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* **73**, 666—674 (1966).
- BUREAU, Y., H. BARRIÈRE, B. BUREAU et P. LITOUX: Étude critique d'une cinquantaine d'observations personnelles de mélanomes malins. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* **73**, 772—782 (1966).
- DELACRÉTAZ, J., u. H. JÄGER: Die Melanome (Die malignen Melanome). In: *Dermatologie und Venerologie*, herausgeg. von H. A. GOTTRON und W. SCHÖNFELD, Bd. IV, S. 591—632. Stuttgart: G. Thieme 1960.
- DUPERRAT, B.: Anatomie pathologique des mélanomes. Que peut-on demander à l'examen histologique de la pièce d'une tumeur mélanique cutanée? *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* **73**, 563—609 (1966).
- GRAETZ, H., u. W. KLEEMANN: Metastasierung und Lebenserwartung des malignen Melanoblastoms. (Untersuchungen an Sektions- und Klinikfällen.) *Z. Haut- u. Geschl.-Kr.* **42**, 369—374 (1967).
- KORTING, G. W., H. HOLZMANN u. N. HOEDE: Bemerkungen zur Stromareaktion beim Melanom. *Med. Welt* 18 (N.F.), 1786—1794 (1967).
- LACOUR, J., E. ESCHWEGE, H. SANCHO, G. DE SANTI, M. PRADÉ, S. WEILL, R. FLAMANT et H.-P. BEYER: Pronostic des mélanomes malins cutanés. Étude de 312 cas. *Mem. Acad. chir.* **92**, 291—301 (1966).
- LANE, N., R. LATTES, and J. MALM: Clinicopathological correlations in a series of 117 malignant melanomas of the skin of adults. *Cancer* (Philad.) **11**, 1025—1043 (1958).
- LONGHIN, C., R. DUTU, M. SPIRIDON et GH. SANDR: Corrélations anatomocliniques dans le mélanome malin. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* **73**, 711—714 (1966).
- MATNER, TH.: Metastasierendes malignes Melanom und Überlebensdauer. *Z. Haut- u. Geschl.-Kr.* **42**, 607—620 (1967).
- MEYER, J.: Formes évolutives des mélanomes malins. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* **73**, 702—704 (1966).
- MIESCHER, G.: Melanom. In: *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, herausgeg. von J. JADDASSOHN, Bd. XII/3, S. 1005—1133. Berlin: Springer 1933.
- NUSSBAUMER, U.: Prognostisch bedeutende Kriterien des malignen Melanomes mit spezieller Berücksichtigung der Histologie. Inaug.-Diss., Medizinische Fakultät der Univ. Heidelberg, 1967.
- SCHERER, E.: Karyometrische Untersuchungen bei Sarkomen und Melanomalignomen vor und während der Bestrahlung. *Strahlentherapie* **109**, 28—39 (1959).
- SCHREUS, H. TH.: Gedanken zur Einteilung und Pathologie der Melanome. *Derm. Wschr.* **146**, 401—406 (1962).
- STORCK, H. (unter Mitarbeit von U. W. SCHNYDER u. K. SCHWARZ): Die Strahlentherapie der malignen Melanome. In: *Handbuch der medizinischen Radiologie*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer (im Druck).

Dr. TH. HARDMEIER
Pathologisches Institut der Universität
CH-1000 Lausanne, Schweiz